



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196369
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 21 06 77
(21) [PV 4095-77]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 06 76
(698431) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60
C 07 D 501/04 //
A 61 K 31/425

(72) Autor vynálezu LUNN WILLIAM HENRY WALKER, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)arylacetamido]cefalosporinů

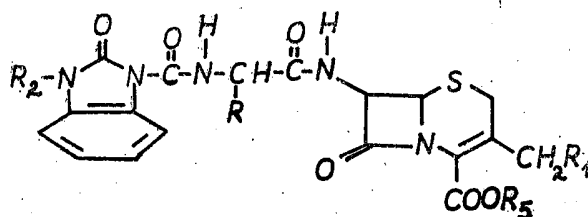
1

Cefalosporiny obsahující substituovanou aminoskupinu v α -poloze 7-acylaminického postranního řetězce byly popsány v literatuře. V USA patentech č. 3 673 183 a 3 708 479 jsou nárokovány α -ureidocefalosporanové kyseliny. Peniciliny a cefalosporiny obsahující α -(3-imidoylureido)arylacetamidický postranní řetězec jsou popsány v USA patentech č. 3 634 405 a 3 646 024. V USA patentu č. 3 687 949 jsou nárokovány cefalosporiny obsahující α -(3-acylureido)arylacetamidický postranní řetězec. Tento posledně uvedený patent definuje širokou řadu acylskupin připojených na dusíkový atom α -ureidoskupiny 7-arylamidického postranního řetězce. Rovněž tak USA patent č. 3 579 514 popisuje cefalosporiny obsahující α -(3-quanyl-1-ureido)arylacetamidický postranní řetězec. Holandská publikovaná přihláška č. 7 407 815 uvádí 3-acetoxymethylcefalosporiny obsahující 7-nasycený heterocyklický acetamidický postranní řetězec.

2

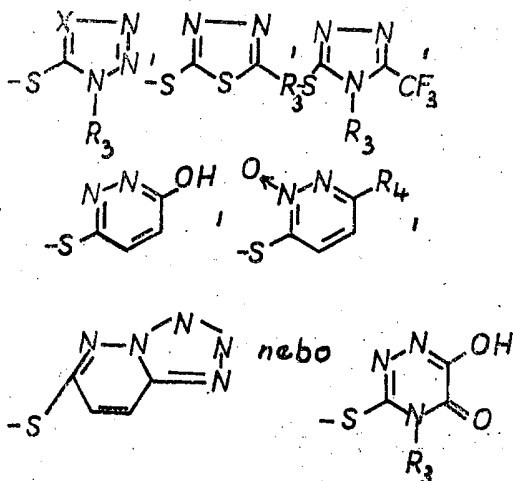
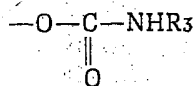
Nyní byla nalezena nová třída cefalosporinových sloučenin obsahujících substituovaný karbamidický substituent v α -poloze 7-arylacetamidického postranního řetězce. Tato skupina sloučenin je základem vynálezu. Tyto sloučeniny jsou aktivní jak proti gramnegativním, tak proti gram pozitivním patogenům, a zejména proti mikroorganismům *Pseudomonas* a připravují se acylací volné aminoskupiny v poloze 7 postranního řetězce cefalosporinu, včetně například cefaloglycinu, 7-(D- α -amino- α -fenylacetamido)-3-(1-nižší alkyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a 7-(D- α -amino- α -fenylacetamido)-3-(5-nižší alkyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, jakož i jejich hydroxy- a halogenderivátů vhodnými acylačními činidly.

Vynález se týká způsobu přípravy nových sloučenin obecného vzorce I,

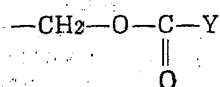


(I)

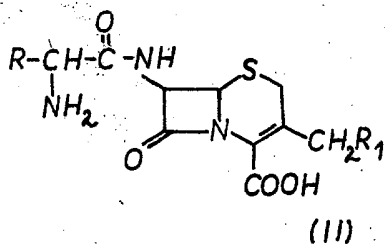
R₁ je atom vodíku, acetoxyskupina, skupina vzorce



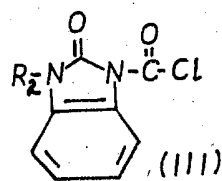
R5 je atom vodíku, indanyl, ftalidyl, acyloxymethylskupina vzorce



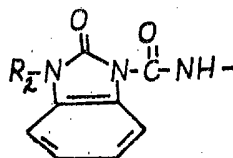
R_s je atom vodíku, farmaceuticky vhodných netoxických solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat příslušná 7-(D- α -amino- α -arylacetamido)-3-cefem-4-karboxylová kyselina obecného vzorce II.



R a R₁ mají význam uvedený výše s acylchloridem obecného vzorce III.



Substituent R₂ je výše definován jako atom vodíku nebo methyl. V předcházející definici substituovaná α -aminoskupina má obecný vzorec



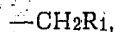
Substituent R ve sloučeninách vzorce I je fenyl, monohydroxyfenyl, dihydroxyfenyl, monohalogenfenyl, monohydroxysubstituovaný monohalogenfenyl, thienyl nebo furyl. Výraz „halogen“ se zde používá pro atom fluoru, chloru a bromu a s výhodou chloru.

Příklady skupin R jsou fenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3,5-dihydroxyfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 3-fluorfenyl, 2-chlorfenyl, 2-hydroxyfenyl, 3-chlor-4-hydroxyfenyl, 3-hydroxy-4-bromfenyl, 3-fluor-4-hydroxyfenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl a 3-furyl. S výhodou je

R fenyl, p-hydroxyfenyl nebo 2-thienyl a nejlépe je

R p-hydroxyfenyl.

Nové cefalosporinové sloučeniny obecněho vzorce I mají v poloze 3 substituent vzorce



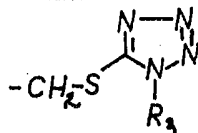
kde

R₁ je atom vodíku, acetoxyskupina, N-alkylsubstituovaný a nesubstituovaný karbamoyloxyl nebo kterýkoli z výše uvedených heterocyklylthiosubstituentů. Výhodným významem pro R₁ je acetoxyskupina.

Příklady částí skupin $-\text{CH}_2\text{R}_1$ ve vzorci I výše jsou tedy následující skupiny: methyl, acetoxymethyl, karbamoyloxymethyl, N-methylkarbamoyloxymethyl, N-ethylkarbamoyloxymethyl, N-n-propylkarbamoyloxymethyl, N-isopropylkarbamoyloxymethyl, N-n-butylkarbamoyloxymethyl a N-isobutylkarbamoyloxymethyl.

Kromě toho 3-substituent cefalosporinů vzorce I je vybrán ze skupiny zahrnující heterocyklylthiomethylové části molekuly.

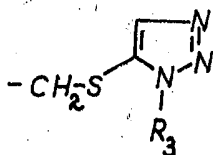
Do této skupiny jsou zahrnuty 1H-nesubstituované a substituované tetrazol-5-ylthiomethyl skupiny vzorce



Takové skupiny jsou například

tetrazol-5-ylthiomethyl,
1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl,
1-ethyltetrazol-5-ylthiomethyl,
1-n-propyltetrazol-5-ylthiomethyl,
1-isopropyltetrazol-5-ylthiomethyl,
1-n-butyltetrazol-5-ylthiomethyl a
1-isobutyltetrazol-5-ylthiomethyl.

Jiná skupina těchto substituentů zahrnuje 1-nesubstituované a substituované 1,2,3-triazol-5-ylthiomethylskupiny vzorce

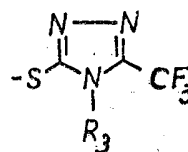


Příklady této skupiny jsou

1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl,

1-methyl-1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl,
1-ethyl-1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl,
1-n-propyl-1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl,
1-isopropyl-1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl,
1-n-butyl-1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl a
1-isobutyl-1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl.

Jinou skupinou těchto substituentů jsou 1-nesubstituované a substituované 5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl skupiny vzorce



Příklady těchto skupin jsou

5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl,

1-methyl-5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl,

1-ethyl-5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl,

1-n-propyl-5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl,

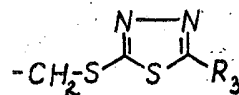
1-isopropyl-5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl,

1-n-butyl-5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl a

1-terc.butyl-5-trifluormethyl-1,3,4-triazol-2-ylthiomethyl.

Substituenty tohoto druhu jsou uvedeny v USA patentu č. 3 796 801.

Jinou skupinou těchto substituentů jsou 5-nesubstituované nebo substituované 1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl skupiny vzorce



Příklady těchto skupin jsou

1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl,

5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl,

5-ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl,

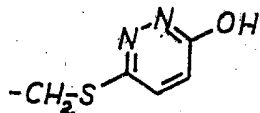
5-n-propyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl,

5-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl,

5-isobutyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl a

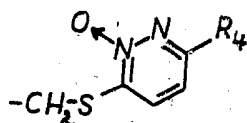
5-sek.butyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl.

linou takovou skupinou je 3 hydroxypyridazin-6-ylthiomethyl vzorce



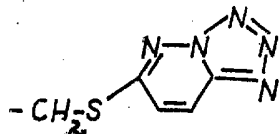
Tento určitý substituent je uveden v USA patentu č. 3 813 376.

Dalším substituentem je 1-oxido-3-substituovaný pyridazin-6-ylthiomethyl obecného vzorce



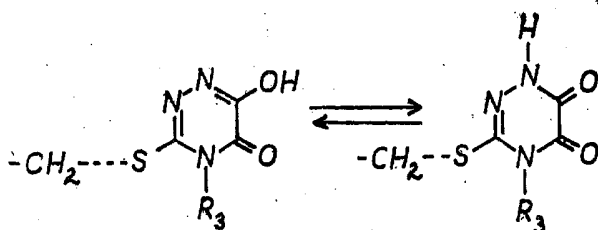
Tyto určité substituenty jsou uvedeny v USA patentu č. 3 892 737 a zahrnují 1-oxido-3-methylpyridazin-6-ylthiomethyl, 1-oxido-3-methoxypyridazin-6-ylthiomethyl a 1-oxido-3-chlorpyridazin-6-ylthiomethyl.

Jinou takovou skupinou je tetrazolo[4,5-b]-pyridazin-6-ylthiomethyl vzorce



Tento substituent je uveden v USA patentu č. 3 814 755.

Konečným substituentem je 5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl vzorce



Tyto substituenty jsou popsány v belgickém patentu č. 831 787. Jak bylo uvedeno, tato struktura může být reprezentována tautomerní diketofornou.

3-Merkapto-1,2,4-triaziny, které reprezentují zdroj těchto substituentů, se připravují způsobem popsaným v Pesson et. al., Bulletin de la Société Chimique de France, (1970), str. 1590—1599. Jako příklady je možno uvést následující skupiny:

5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl,

4-methyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl,

4-ethyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl,

4-n-propyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl,

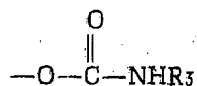
4-isopropyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl,

4-n-butyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl,

4-sek.butyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl a

4-isobutyl-5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl.

Výhodným 3-substituentem je acetoxykupina nebo skupina



(karbamoyloxyskupina). V těchto karbamoyloxyskupinách je

R₃ s výhodou atom vodíku.

Jiné výhodné 3-substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující

1H-nesubstituovaný a substituovaný tetrazol-5-ylthiomethyl;

1-nesubstituovaný a substituovaný 1,2,3-triazol-5-ylthiomethyl;

5-nesubstituovaný a substituovaný 1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl a

4-nesubstituovaný a substituovaný 5-oxo-6-hydroxy-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylthiomethyl.

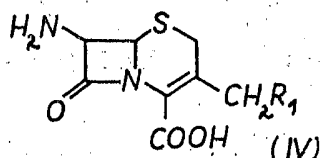
Z výše uvedených skupin R₃ je výhodný atom vodíku nebo methyl a nejvýhodnější methyl.

Jako reakční činidlo pro acylaci sloučenin vzorce II a tak pro přípravu sloučenin vzorce I se používá acylchlorid vzorce III výše, jmenovitě 2-oxobenzimidazol-1-karboxylová kyselina nebo 3-methyl-2-oxobenzimidazol-1-karboxylová kyselina. Příprava acylačního činidla se provádí reakcí 2-oxobenzimidazolu nebo 3-methyl-2-oxobenzimidazolu ve vhodném rozpouštědle s fosgenem.

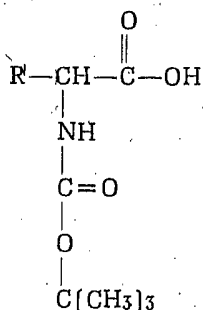
2-Oxobenzimidazol se připravuje reakcí o-fenylendiaminu s močovinou při teplotě asi od 150 do 200 °C. Odpovídající 3-methyl-2-oxobenzimidazol se připraví analogickým způsobem z N-methyl-o-fenylendiaminu, který se připraví methylací o-fenylendiaminu

použitím methyljodidu při teplotě asi od 65 stupňů Celsia asi do 90 °C.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny vzorce I se připraví reakcí sloučeniny vzorce II s příslušným acylačním činidlem. Výchozí materiály vzorce II jsou dostupné ze 7-aminocefalosporinu vzorce IV.



Obecně 7-aminosloučenina se může nechat reagovat s anhydridem vzniklým z α -(terc.butyloxykarbamido)aryloctové kyseliny vzorce



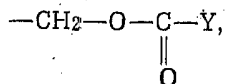
a isobutylchlorformiátu. Po acylaci se terc.butyloxykarbonylová chránicí skupina odstraní známými metodami, například reakcí s trifluoroctovou kyselinou za chladu nebo alternativně reakcí s p-toluensulfonovou kyselinou v acetonitrilu.

Produkt, sloučenina vzorce II, se pak nechá reagovat s výše popsaným acylačním činidlem a proběhne acylace volné α -aminoskupiny v poloze 7 postranního řetězce za vzniku sloučenin vzorce I.

Výše uvedenými metodami se připraví volné cefalosporinové kyseliny vzorce I, to jest ty, kde R_5 je atom vodíku.

Sloučeniny vzorce I ve formě volné kyseliny ($R_5=H$) tvoří farmaceuticky vhodné soli s anorganickými bázemi, jako jsou uhličitany alkalických kovů a kyselé uhličitany alkalických kovů. Například lithné, sodné a draselné soli se mohou tvořit z uhličitanu lithného, sodného a draselného běžně známými způsoby.

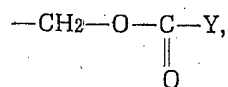
Cefalosporinová antibiotika vzorce I ve formě volných kyselin nebo solí s alkalickým kovem se mohou převést na odpovídající biologicky aktivní estery. To jsou sloučeniny, kde R_5 je indanyl, ftalidyl nebo skupina vzorce



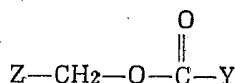
kde

Y je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl.

Biologicky aktivní estery, kde R_5 je skupina vzorce



se mohou připravit reakcí solí volných cefalosporinových kyselin s alkalickým kovem, jako je například lithná, sodná nebo draselná sůl, s acyloxymethylhalogenidem vzorce



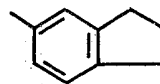
kde

Z je atom chloru nebo bromu a

Y alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl. Použitelné acyloxymethylhalogenidy jsou například chlormethylacetát, brommethylacetát, brommethylpropionát, chlormethylpivaloát a chlormethylbenzoát.

Příprava acyloxymethylesterů se provádí reakcí solí alkalického kovu s cefalosporanovou kyselinou v inertním rozpouštědle, alespoň s molárním ekvivalentem brommethyl- nebo chlormethylesteru, např. brommethylacetátu, při teplotě místnosti nebo při mírně zvýšené teplotě asi do 40–45 °C. Rovněž tak se může použít rozpouštědlo, jako je aceton, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimethylformamid a methylenchlorid.

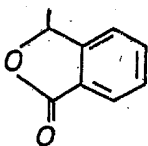
Indanylestery sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, kde R_5 je skupina vzorce



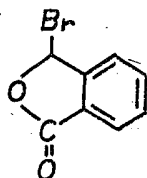
Ty se připraví reakcí 5-indanolu v inertním rozpouštědle, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran s cefalosporinem vzorce I ve formě volné kyseliny v přítomnosti kondensačního činidla, jako je diimid, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid. Reakce se provádí za míchání při teplotě asi 20 až 35 °C po dobu šesti až osmi hodin. Indanylestery se isolují zředěním reakční směsi vodou a pak filtrací pro odstranění nerozpustné dicyklohexylmočoviny. Ester se pak extrahuje z filtrátu.

Alternativně se indanylester může připravit reakcí smíšeného anhydridu vzniklého z cefalosporinu ve formě volné kyseliny a kyseliny octové s 5-indanolem.

Ftalidylestery sloučenin vzorce I jsou ty sloučeniny, kde skupina R_5 je skupina vzorce



Tyto se připraví reakcí bromftalimidu vzor-
ce



se soli cefalosporinové volné kyseliny. Ta-
to esterifikace se provádí v N,N-dimethyl-
formamidu, N,N-dimethylacetamidu, dioxan-
u, tetrahydrofuranu nebo jejich směsi, a to
pomalým zahříváním směsi ekvimolárních
množství cefalosporinové soli, například sod-
né nebo draselné soli a bromftalidu.

Výše uvedené sloučeniny jsou ve formě
volných kyselin. Je evidentní, že tyto slou-
čeniny jsou popsány pouze z hlediska ob-
jasnění a navíc se tyto sloučeniny mohou vy-
skytovat ve formě farmaceuticky vhodných
solí nebo jejich biologicky aktivních esterů.

Dále je blíže objasněna příprava acylač-
ních činidel, které se používají při přípravě
sloučenin vzorce I.

A. Příprava 2,3-dihydro-2-oxo-1H- benzimidazol-1-ylkarbonylchlori- du

K suspenzi 8,0 g 2-oxobenzimidazolu ve
400 ml o-dichlorbenzenu chlazeného ve smě-
si suchého ledu v acetonu se přidá 60 ml
fosgenu. Vzniklá směs se přenese do tlako-
vé nádoby a za míchání se zahřívá osm ho-
din na 80 °C a pak se míchá sedm hodin při
teplotě místnosti. Směs se ochladí v lázni
suchého ledu v acetonu, opatrně se odvzduš-
ní tak, aby se odpustil veškerý chlorovodík.
Směs se pak přenese do dvoulitrové kulaté
baňky a pro úplné přenesení se použije bez-
vodý benzen. Fosgen a benzen se odstraní ve
vakuu a vzniklá suspenze se ochladí v láz-
ni suchého ledu v acetonu, přefiltruje se a
získaný pevný podíl se promyje hexanem a
vysuší ve vakuu. Získá se 8,6 g sloučeniny
uvedené v nadpisu ve formě hnědé pevné
látky t. t. 179 až 184 °C (rozklad).

B. Příprava 3-methyl-2,3-dihydro- 2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl-karbo- nylchloridu

Do jednoho litru methanolu se přidá 89 g
(0,82 mol) o-fenylendiaminu a 25,7 ml (0,41
mol) methyljodidu. Směs se zahřívá dvě ho-

diny k varu a pak se přidá 25,7 ml (0,41 mol)
methyljodidu. Celková směs se zahřívá 12
hodin k varu pod zpětným chladičem. Hlav-
ní část methanolu se odstraní ve vakuu.
Zbýlý hnědý olej se naleje do dvou litrů dr-
ceného ledu, pH směsi se zvýší na 9,0 přidá-
ním hydroxidu draselného. Vzniklá směs se
pak extrahuje ethyletherem a extrakt se
vysuší uhlíčitánem draselným. Ether se od-
straní ve vakuu a zbytek se destiluje při
120 °C/1,1 kPa a získá se N-methyl-o-fenylen-
diamin ve formě žlutého oleje, který stáním
hnědne.

Směs 24,4 g (0,2 mol) N-methyl-o-feny-
lendiaminu a 14,4 g (0,24 mol) močoviny se
míchá 16 hodin v olejové lázni při 175 °C.
Reakční směs se pak ochladí na teplotu asi
80 °C, přidá se 250 ml alkoholu a směs se
zahřívá 20 minut k varu, načež se za horka
filtruje. Filtrát se nechá vychladnout na tep-
lotu místnosti a pak se nechá stát přes noc
v mrazicím boxu. Vyloučené krystaly se od-
filtrují, vysuší a krystalizací z vody se získá
7,84 g 3-methyl-2-oxobenzimidazolu, teplota
tání 188 až 189 °C.

Ke 40 ml bezvodého benzenu se přidá 1 g
N-methyl-2-oxobenzimidazolu a 10 g fosge-
nu. Směs se zahřívá 8 hodin na 80 °C a pak
se odpaří k suchu a získá se 1,2 g sloučeni-
ny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté
pěny.

Následující příklady jsou formulovány pro
objasnění způsobu přípravy sloučenin vzor-
ce I. Vynález není těmito příklady žádným
způsobem omezen.

Příklad 1

Příprava 7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo- 1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)- fenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3- cefem-4-karboxylové kyseliny

K 15 ml bezvodého acetonitrilu se přidá
833 mg (2 mmol) dihydrátu 7-[α -aminofe-
nylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-
-karboxylové kyseliny. Směs se ochladí a
přidá se 3,13 g (14,4 mmol) N,O-bis-trime-
thylsilylacetamidu. Roztok vznikne během
dvou minut. Vzniklá směs se pak míchá při
teplotě místnosti a přidá se 452 mg (2,3
mmol) 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-
-ylkarbonylchloridu, přičemž teplota směsi
stoupne z 25 °C na 28 °C. Analýza vzorku re-
akční směsi chromatografií na tenké vrstvě
ukazuje, že po 30 minutách je reakce u kon-
ce. Po dvou hodinách se reakční směs poma-
lu přikape do rychle míchané ledové vody
a pH vzniklé suspence je 1,9. Přidáním kyse-
liny chlorovodíkové se pH upraví na 1,7, směs
se filtruje, pevný podíl se promyje zředěnou
kyselinou chlorovodíkovou a vysušením na
vzduchu se získá 1,16 g sloučeniny uvedené
v nadpisu ve formě tmavě žlutého prášku.

NMR (DMSO_d)

11,90 (široký, 1H, benzimidazolový N—H),
9,86 a 9,62 (dva široké d, po 1H, CONH),
7,96 (m, 1H, benzimidazol 7-H),
7,45 (široký, 5H, fenyl H),
7,17 (široký, 3H, benzimidazol 4-, 5- a 6-H),
5,8 (široký m, 2H, benzyl-H a 7 α -H),
5,07 (d, 1H, 6 α -H),
4,84 (q, 2H, 3'-CH₂) a
3,50 (široký, 2H, 2-CH₂) ppm standard tetramethylsilan.

Příklad 2

Příprava 7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)-fenylacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

K 15 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 923 mg (2 mmol) 7-(α -aminofenylacetamido)-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a 1,62 g (8 mmol) N,O-bis-trimethylsilylacetamidu. Roztok vznikne během 5 minut. Ke směsi se pak přidá 452 mg (2,3 mmol) 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylchloridu. Teplota směsi vzroste asi o 4 °C a roztok vznikne během 5 minut. Po 20 minutách vzorek analyzovaný chromatografií na tenké vrstvě prokazuje, že reakce proběhne úplně. Po 2 hodinách směs (obsahující trochu pevných látek) se pomalu přikape do míchané ledové vody. Gumovitá pevná látka se změní na pevné částičky během dalšího míchání směsi. Suspence (pH 1,9) se upraví přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové na pH 1,7. Směs se filtruje a pevné podíly se promyjí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vysuší na vzduchu. Získá se tak 1,16 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě tmavozlutoho prášku.

NMR (DMSO-d₆)

11,90 (široký s, 1H, benzimidazolový N-H),
9,85 a 9,62 (dva široké d, po 1H, CONH),
7,94 (m, 1H, benzimidazol 7-H),
7,43 (široký, 5H, fenyl-H),
7,17 (široký, 3H, benzimidazol 4-, 5- a 6-H),
5,8 (široký m, 2H, benzyl-H a 7 α -H),
5,03 (d, 1H, 6 α -H),
4,29 (široký, 2H, 3'-CH₂, viditelný při D₂O výměnné, ale nezřetelný v samotném DMSO-d₆), 3,94 (s, 3H, N-CH₃) a
3,63 (široký, 2H, 2-CH₂) ppm standard tetramethylsilan.

Příklad 3

Příprava 7-[α -(3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)fenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

K 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF)

se přidá 441 mg (1 mmol) dihydrátu 7-(α -aminofenylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny a 0,97 ml (4 mmol) N,O-bis-trimethylsilylacetamidu. Směs se míchá až do úplného rozpuštění a pak se při teplotě místnosti přidá roztok 210 mg (1 mmol) 3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylchlorid v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se pak míchá 50 minut. Ke směsi se přidá methanol (5 ml), avšak nedojde k vysrážení. Směs se pak odpaří na objem asi 10 ml a vzniklá sraženina se odfiltruje. K filtrátu se přidá směs 50 ml ethylacetátu a 50 ml vody a přidáním kyselého uhličitanu sodného se pH směsi upraví na 7,5. Fáze se oddělí a vodná fáze se okyslí na pH 2,0 přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové. Kyselá směs se pak dvakrát extrahuje 50 ml směsi ethylacetátu a tetrahydrofuranu 6 : 1. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje se, načež se pomalu odpaří na objem asi 10 ml. Koncentrát se ochladí přes noc a vzniklá krystalická sraženina se odfiltruje a vysuší. Získá se 275 mg sloučeniny uvedené v nadpisu.

NMR (DMSO-d₆)

9,92 a 9,70 (dva široké d, po 1H, CONH),
7,95 (m, 1H, benzimidazol-7H),
7,47 (široký, 5H, fenyl-H),
7,20 (široký, 3H, benzimidazol 4-, 5- a 6-H),
5,8 (široký, 2H, benzyl-H a 7 α -H),
5,04 (d, 1H, 6 α -H),
4,83 (q, 2H, 3'-CH₂),
3,46 (široký, 2H, 2-CH₂),
3,37 (s, 3H, NCH₃) a
2,02 (s, 3H, OCOCH₃) ppm standard tetramethylsilan.

Příklad 4

Příprava 7-[α -(3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)fenylacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

Použitím metody podle příkladu 3 se 461 miligramů (1 mmol) 7-(α -aminofenylacetamido)-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylové kyseliny nechá reagovat s 210 mg 3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylchloridu a získá se 410 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žlutého prášku.

NMR (DMSO-d₆)

9,92 a 9,69 (dva široké d, po 1H, CONH),
7,95 (široký, 1H, benzimidazol-7H),
7,48 (široký, 5H, fenyl-H),
7,21 (široký s, 3H, benzimidazol 4,5 a 6-H),
5,8 (široký m, 2H, benzyl a 7 α -H),
5,02 (d, 1H, 6 α -H),
4,28 (široký, 2H, 3'-CH₂),
3,94 (s, 3H, tetrazolo NCH₃),

3,60 (široký, 2H, 2-CH₂) a
3,37 (s, 3H, benzimidazol N-CH₃) ppm
standard tetramethylsilan.

Příklad 5

Příprava 7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)-4-hydroxyfenylacetamido]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny

K 8 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 422 mg (1 mmol) 7-(α -amino-4-hydroxyfenylacetamido)-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Směs se míchá v lázni acetonu a ledu a přidá se 1,62 g (8 mmol) N,O-bis-trimethylsilylacetamid. Roztok vznikne během 5 minut. Směs se pak míchá dalších 5 minut, přidá se 0,7 ml propylenoxidu a po dalších 5 minutách se přidá 197 mg (1 mmol) 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylchloridu. Směs se míchá 105 minut a pak se na rotačním odpařovačce zahustí na jednu polovinu objemu. Zahustěná reakční směs se pomalu přidá do rychle míchané ledové vody a pH vzniklé směsi obsahující vysrážený gumovitý produkt se upraví na 3,8 až 1,6. Vniklá směs se pak podrobí působení ultrazvuku a gumovitý podíl ztvrdne. Vzniklé tvrdé šupinky se rozbijí, sonikují, filtrují a promyjí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (pH 1,8) a vysušením na vzduchu se získá 251 mg tmavě žlutého prášku. Zahustěním filtrátu se odstraní acetonitril a filtrací se získá dalších 20 mg tmavě žlutého prášku. Pevný podíl se spojí a přidá se 40 ml methylenchloridu. Směs se sonikuje a filtrací se izoluje 210 mg pevné látky. Pevný podíl se přidá k 100 ml methylenchloridu a po sonikaci a filtraci se získá 200 mg sloučeniny uvedené v nadpisu.

NMR (DMSO-d₆)

11,74 (široký s, 1H, benzimidazol N-H),
9,61 a 9,38 (dva široké d, po 1 H CONH)
7,95 (m, 1H, benzimidazol 7-H),
7,4–7,0 (komplex, 6H, dva p-hydroxyfenylové protony v kruhu, benzimidazol 4-, 5- a 6H a jeden karbamátový-H),
6,76 (d, 2H, p-hydroxyfenylové protony v kruhu),
6,58 (široký, 1 H, karbamátový -H),
5,7 (široký m, 2H, benzyl-H a 7 α -H),
5,07 (d, 1H, 6 α -H),
4,73 (široký q, 2H, 3'-CH₂), a
3,45 (široký, 2H, 2-CH₂) ppm standard tetramethylsilan.

Nové cefalosporiny popsané a nárokované ve vynálezu jsou vysoce aktivní proti širokému spektru mikroorganismů a jsou použitelné pro boj s infekcí u teplokrevných živočichů. Aplikace se obecně provádí parentálně.

Navíc cefalosporiny zde popsané zahrnují biologicky aktivní estery, například acetoxymethyl nebo benzoyloxymethylestery, a také zahrnují farmaceuticky vhodné soli, zejména soli alkalických kovů, jak jsou lithné, sodné a draselné soli.

Cefalosporinová antibiotika vzorce I jsou účinná při inhibici růstu širokého spektra patogenních mikroorganismů jak gram pozitivního, tak gram negativního typu. Zejména jsou účinné proti mikroorganismům *Pseudomonas*. Antibiotický účinek cefalosporinových sloučenin vzorce I je objasněn údaji shrnutými v následující tabulce, kde jsou použity reprezentativní sloučeniny. Hodnoty v tabulce udávají minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro testované sloučeniny proti uvedeným mikroorganismům. MIC hodnoty byly získány in vitro metodou pro stanovení antibiotického účinku za použití gradientové desky.

Tabulka

Antibiotický účinek 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino substituovaných cefalosporinů

Testovaný organismus¹

Minimální inhibiční koncentrace (μ g/ml)
Testovaná sloučenina²

	A	B	C	D	E
<i>Shigella</i> sp.	100	16	55	15	120
<i>Escherichia coli</i>	140	9	72,5	14	160
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90	7	25	19	100
<i>Aerobacter aerogenes</i>	140	21,8	120	30	>200
<i>Salmonella heidelberg</i>	120	15,0	80	18	120
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	12,0	8,5	8	10,0
<i>Serratia marcescens</i>	>200	120	>200	>200	>200
V41	8,0	1,0	5,0	3,0	5,0
V32	11,0	6,0	6,0	3,0	5,0
X400	>20	>20	>20	16	180
V84	8,0	0,9	0,9	0,6	0,7

Poznámky:

1. Testované organismy V41, V32 a V84 jsou *Staphylococcus* resistantní na penicilin a X-400 je *Staphylococcus* resistantní na methicillin.

2. Testované sloučeniny:

A.

7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)fenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

B.

7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)fenylacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

C.

7-[α -(3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)fenylacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

D.

7-[α -(3-methyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)fenylacetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cefem-4-karboxylová kyselina,

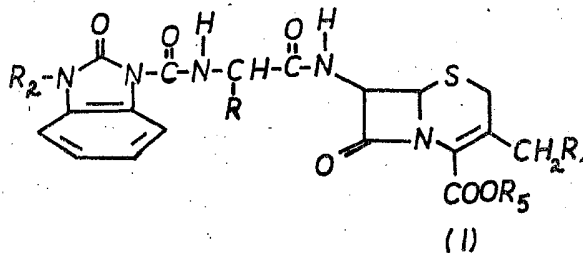
E.

7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)-4-hydroxyfenylacetamido]-3-karbamoyloxymethyl-3-cefem-4-karboxylová kyselina.

Cefalosporinová antibiotika vzorce I, kde R_5 je atom vodíku; jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli, jsou použitelné pro boj s infekcí u teplokrevných živočichů při parenterální aplikaci v netoxických dávkách asi od 10 asi do 500 mg/kg tělesné hmotnosti. Esterové sloučeniny vzorce I jsou použitelné jako antibiotika při orální aplikaci v netoxických dávkách asi od 50 asi do 750 mg/kg tělesné hmotnosti.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 7-[α -(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylkarbonylamino)arylacetamido]cefalosporinů obecného vzorce I,

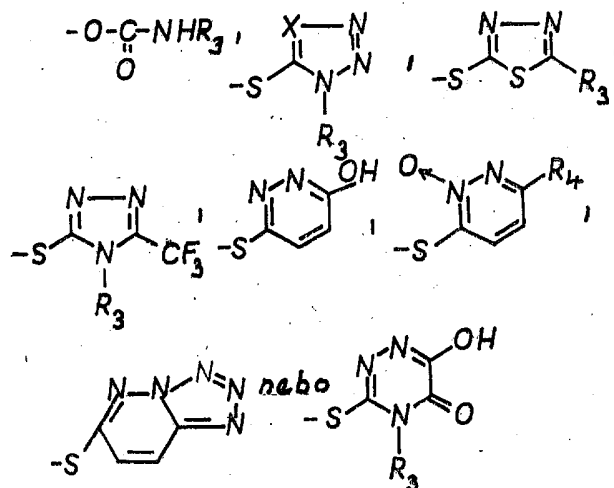


kde

R je fenyl, monohydroxyfenyl, dihydroxyfenyl, monohalogenfenyl, monohydroxysubsti-

tuovaný monohalogenfenyl, thienyl nebo furyl,

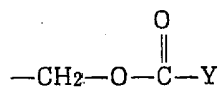
R_1 je atom vodíku, acetoxyskupina, skupina vzorce



kde v kterémkoli z výše uvedených vzorců

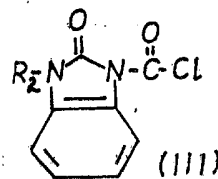
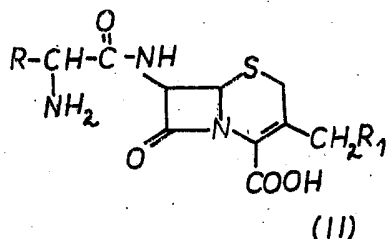
kde různé symboly mají význam uvedený výše, s acylchloridem obecného vzorce III,

X je $=CH-$ nebo $=N-$,
 R_3 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a
 R_4 je methyl, methoxyl nebo atom chloru,
 R_2 je atom vodíku nebo methyl a
 R_5 je atom vodíku, indanyl, ftalidyl, acyloxymethylskupina vzorce



kde

Y je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenyl nebo, jestliže R_5 je atom vodíku, jejich farmaceuticky vhodných netoxických solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II,



kde R_2 má význam uvedený výše, v přítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě od $-5^\circ C$ do $30^\circ C$ a popřípadě v přítomnosti činidla vážícího halogenovodík, a popřípadě se převede sloučenina obecného vzorce I na svoji farmaceuticky vhodnou netoxickou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako inertní rozpouštědlo použije tetrahydrofuran nebo acetonitril.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako akceptor halogenovodíku použije propylenoxid.